

Le complexe strychno-barbiturique

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1936

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

par

BOITARD (Léon-Charles)

Ancien Externe des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

né à Remiremont (Vosges) le 29 Novembre 1912

Examineurs de la Thèse :	{	MM. le Professeur de LAVERGNE, Président	{	Juges
		le Professeur SIMONIN		
		le Professeur Agrégé ABEL . . .		
		le Professeur Agrégé KISSEL . . .		

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

REMIREMONT
IMPRIMERIE HENRI HAUT

— 1936 —

Le complexe strychno-barbiturique

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 22 Décembre 1936

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

par

BOITARD (Léon-Charles)

Ancien Externe des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

né à Remiremont (Vosges) le 29 Novembre 1912

Examineurs de la Thèse :	{	MM. le Professeur de LAVERGNE, Président	{	Juges
		le Professeur SIMONIN		
		le Professeur Agrégé ABEL ...		
		le Professeur Agrégé KISSEL ...		

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

REMIREMONT

IMPRIMERIE HENRI HAUT

— 1936 —

FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY

Doyen : M. L. SPILLMANN, O *, I ☉.

Professeurs honoraires : MM. NICOLAS, *, I ☉ ; WEISS, O *, I ☉ ;

BOUIN, O *, I ☉ ; ANCEL, *, I ☉ ; GARNIER, *, I ☉ ;

MACÉ, *, I ☉ ; P. PARISOT, O *, I ☉ ; DUFOUR, *, I ☉.

Professeurs :

Anatomie pathologique	M. L. HOCHÉ, O *, I ☉.
Clinique des malad. syphilit. et cutanées	M. L. SPILLMANN, O *, I ☉.
Cliniq. de chir. infantile et d'orthopédie	M. FRÉLICH, *, I ☉.
Physiologie	M. M. LAMBERT, *, I ☉.
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. FRUHINSHOLZ, O *, I ☉.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. P. JACQUES, *, I ☉.
Clinique de chirurgie urinaire	M. P. ANDRÉ, *, I ☉.
Histologie	M. R. COLLIN, *, I ☉.
Anatomie descriptive	M. M. LUCIEN, *, I ☉.
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I ☉.
Clinique médicale	M. L. RICHON, *, I ☉.
Chimie médicale	M. H. ROBERT, *, I ☉.
Clinique médicale	M. M. PERRIN, *, I ☉.
Hygiène et médecine préventive	M. J. PARISOT, C *, I ☉.
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I ☉.
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I ☉.
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, ☉, I, A ☉.
Clinique des maladies des enfants....	M. L. CAUSSADE, *, I ☉.
Bactériologie et parasitologie médicale	M. DE LAVERGNE, *, I ☉.
Thérapeutique	M. SIMONIN, I ☉.
Professeurs sans chaire	M. L. JOB, *, I ☉.
	M. WATRIN, *, I ☉.
	M. BINET, *, I ☉.

Chargés de cours complémentaires :

Clinique des maladies tuberculeuses..	M. ABEL, *, I ☉, agrégé.
Pathologie générale	M. P. SIMONIN, I ☉, prof.
Clinique gynécologique	M. DROUET, I ☉, agrégé.
Pathologie externe	M. A. BINET, *, I ☉, prof. sans chaire.
Clinique des maladies contagieuses ..	M. GUILLEMIN, A ☉, agrégé.
Clinique des vieillards	M. DE LAVERGNE, *, I ☉, professeur.
Propédeutique dermatologique	M. DROUET, I ☉, agrégé.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I ☉, prof. sans chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. M. BARTHÉLEMY, *, I ☉, agr. libre.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I ☉, ch. du c., ag. lib.
Obstétrique	M. JOB, *, I ☉, prof. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, I ☉, agrégé.
Anatomie et Médecine légale	M. KISSEL, agrégé.
Pathologie interne	M. MUTEL, *, I ☉, agrégé.
Clinique des maladies mentales	M. ABEL, *, I ☉, agrégé.
Education physique (1)	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail	M. L. MERKLEN, A ☉, agrégé.
Clinique neurologique (1)	M. L. MERKLEN, A ☉, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

Agrégés en exercice :

MM. MERKLEN, A ☉.	MM. POURSINES.	MM. GUILLEMIN, A ☉.
FLORENTIN, A ☉.	MELNOTTE, O *	ABEL, *, A ☉.
BODART.	MUTEL, *, I ☉.	DROUET, A ☉.
CHALNOT.	VERMELIN, *, A ☉.	KISSEL.
WOLFF, A ☉.		

Agrégés libres :

MM. G. GROSS, *, I ☉ ; S. RÉMY, I ☉ ; BUSQUET, I ☉ ;
BARTHÉLEMY, *, I ☉ ; LAMY, *, I ☉ ;
M. E. TRIBOLET, I ☉, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les imputer.

A MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A LA MÉMOIRE DE MON COUSIN

HENRI HAUT

maître - imprimeur

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
M. LE PROFESSEUR V. DE LAVERGNE
Professeur de Bactériologie et de Parasitologie Médicale
et de la Clinique des Maladies Contagieuses

A MES JUGES

M. LE PROFESSEUR SIMONIN
Professeur de Thérapeutique
Chargé de la Clinique des Maladies tuberculeuses

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL
Chargé de la Clinique des Maladies tuberculeuses

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KISSEL
Chargé de la Clinique de Propédeutique Médicale

SERMENT D'HIPPOCRATE

EN présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Au moment de quitter la Faculté de Nancy, il m'est particulièrement agréable de m'adresser à mes maîtres de la Faculté et des Hôpitaux et de leur dire ma gratitude.

C'est avant tout à Monsieur le Professeur DE LAVERGNE que je veux exprimer ma reconnaissance. A la suite de mon stage au Service des maladies contagieuses où je fus son externe, il a bien voulu me confier le sujet de cette thèse, me guider à tout instant de ses conseils. En m'en allant d'ici j'emporte de lui le souvenir d'un Maître dont l'enseignement est si clair, si vibrant, et la bienveillance si paternelle.

C'est guidé par Monsieur le Professeur agrégé KISSEL que j'ai fait mes premiers pas en clinique médicale. Ensuite, au laboratoire de Monsieur le Professeur DE LAVERGNE il a bien voulu me mettre au courant de ses travaux, m'aider, surtout dans mes premiers contacts avec l'expérimentation. D'autre part, pendant mon séjour au laboratoire, j'ai assisté à son ascension rapide et brillante au Médicat des Hôpitaux, puis à l'Agrégation : je ne saurais trop lui dire ma reconnaissance et mon admiration.

Monsieur le Professeur PASTUREAU, Doyen de la Faculté de Pharmacie, m'a guidé dans la partie purement chimique de ma thèse. Il m'a toujours reçu avec la grande bienveillance que chacun lui connaît. Ses conseils m'ont toujours

été précieux et son accueil agréable, c'est de tout cela que je le remercie.

A cet hommage, je joins tous mes maîtres d'externat : MM. les Professeurs JEANDELIZE, ANDRÉ, LAMY, MICHEL, FRUHHINSHOLZ, RICHON et CAUSSADE.

Je n'oublie pas non plus Mademoiselle WEILLER, Docteur en Pharmacie, dont l'aide m'a été particulièrement précieuse dans les examens polarimétriques.

Enfin, remerciements et amical souvenir vont à mes camarades du Laboratoire, en particulier au Docteur CHAHIDI qui à tout instant m'a apporté, avec le plus grand empressement, l'aide dont j'avais besoin.

INTRODUCTION

A la suite des travaux de HAGGARD et GREENBERG et de leur article « Antidotes of Strychnin Poisoning » publié en 1932 et de l'article de M. IDE de Louvain dans la *Gazette Médicale de France* de la même année, la question du traitement des intoxications barbituriques par la strychnine devint très à la mode. Nous verrons plus loin tous les travaux auxquels elle a donné lieu.

Cependant, si ce traitement est devenu pour ainsi dire classique, si sa supériorité sur tous les autres, utilisés antérieurement, ne fait plus de doute pour personne, il est au moins un point sur lequel les différents auteurs n'ont pu se mettre d'accord : c'est précisément sur le mécanisme de l'action de la strychnine. Nous verrons plus loin quels auteurs et quels arguments ont défendu les théories proposées.

C'est sur ce point que les travaux exposés dans notre thèse apportent quelque lumière. MM. DE LAVERGNE et KISSEL ont montré l'existence d'un corps nouveau d'un complexe strychno-barbiturique dont la formation *in vivo* explique un mécanisme jusqu'ici interprété de diverses façons.

C'est à l'étude de ce complexe qu'est consacré notre travail. Voici le plan que nous adopterons :

Après un *Historique* qui rappellera plus particulièrement les différentes théories émises jusqu'ici,

Dans un *Premier Chapitre* nous étudierons les propriétés chimiques du complexe.

Dans un *Deuxième Chapitre* nous étudierons les propriétés biologiques.

Dans un *Troisième Chapitre* nous montrerons qu'il peut se former dans l'organisme.

Dans un *Quatrième Chapitre* nous prouverons qu'il s'y forme en réalité.

Et enfin dans un *Cinquième Chapitre* nous montrerons comment nous pouvons interpréter l'action contraire de la strychnine et des barbituriques grâce à ces données nouvelles.

HISTORIQUE

Depuis 1928, KEMPF MAC CALLUM et ZERFASS, ainsi qu'ils l'ont rapporté dans un article du journal *Of American Association* en 1933, traitaient à Indianapolis les intoxications strychniques par un dérivé barbiturique. Mais la première publication en date ne remonte qu'à 1932 ; elle est due aux Américains HAGGARD et GREENBERG et c'est leur article qui a incité MAC CALLUM à publier les résultats de ses travaux. M. IDE de Louvain, dans un article de la *Gazette Médicale de France*, en 1933, fit connaître ces publications.

En 1934 et au début de 1935 cette publication fut suivie d'une série d'ouvrages et de communications ; citons entre autres les communications de M^{me} BERTRAND, FONTAINE et CLASS, de MM. HARVIER et ANTONELLI en octobre 1933 ; d'ESBACH, de MM. FLANDIN et BERNARD, LAIGNEL LAVASTINE et BRIDOU, de DENECHAU et BONHOMME en décembre 1933, toutes à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Notons en outre les thèses de DUGUET, de MASSONNET à Paris en 1934, les ouvrages de MM. FLANDIN, BERNARD et JOLY (*Intoxication par les barbituriques*), de MM. CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET (*Le barbiturisme aigu*). C'est de 1934 également que date la thèse de BEAUMONT à Bordeaux, suivie en février 1935 d'un article du même auteur

en collaboration avec le docteur MASSIÈRE dans la *Presse Médicale*.

Rappelons brièvement les différentes théories émises dans tous ces travaux parus à une même époque, théories ayant pour but d'expliquer les actions contraires de la strychnine et des dérivés barbituriques. Elles pourraient se résumer en trois mots : antidotisme, antagonisme, phylaxie. On nous permettra de rappeler la définition de ces trois termes.

Pour ZUNZ, l'antidotisme est défini par l'action d'un corps dit antidote qui « s'oppose à l'éclosion de phénomènes pharmacodynamiques non désirés ou de phénomènes toxiques en empêchant l'arrivée de composés nocifs à leur lieu d'action élective et en modifiant leur structure chimique ».

D'après le même auteur, il y a antagonisme « lorsque les effets d'un premier médicament ou toxique sont combattus par un deuxième médicament ou toxique qui exerce une action inverse sur le même appareil ou tissu ».

Quant à la phylaxie, étudiée par BILLARD, elle consiste en une imprégnation des centres nerveux par un médicament ou une substance qui empêche ainsi un corps ou un toxique neurotrope de se fixer en son point d'élection.

En somme, si nous transposons sur le plan strychnine barbiturique, nous avons ceci : Antidotisme : il a dans les humeurs neutralisation réciproque de la strychnine et des barbituriques avec formation d'un corps nouveau. Antagonisme : la strychnine et les barbituriques ont sur les centres nerveux des effets pharmacodynamiques opposés. Phylaxie : la fixation de la strychnine et des centres nerveux empêche la fixation ultérieure des barbituriques sur ces mêmes centres ou inversement.

Voyons maintenant par quels auteurs et avec quels arguments ces différentes théories ont été soutenues ou combattues.

Pour les Américains HAGGARD et GREENBERG, ainsi que pour M. IDE de Louvain, seul un antidotisme strychnine-barbiturique peut être mis en cause. M. IDE est particulièrement enthousiaste et affirmatif : « un antidotisme, dit-il, tel que la dose mortelle du poison, annihile la dose mortelle du contre-poison, phénomène sans exemple antérieur dans toute la pharmacodynamie ». Ces auteurs rejettent délibérément la Phylaxie, car, pour eux, si on obtient des guérisons après des intoxications très intenses (jusqu'à 36 doses mortelles de strychnine), c'est certainement que tous ces poisons ne touchent aucun mécanisme essentiel de nos cellules. Cependant, M. IDE reconnaît que cette argumentation peut choquer, étant donnée l'action élective universellement reconnue de la strychnine sur la substance grise.

MM. FLANDIN BERNARD et JOLY hésitent entre l'antidotisme et la phylaxie : antidotisme parce que chez le lapin intoxiqué par le gardénal et traité ensuite par la strychnine, on ne retrouve pas de gardénal dans les urines, ce qui tendrait à démontrer que celui-ci a été retenu par la strychnine et s'est combiné avec elle ; mais peut-être aussi phylaxie, car il est démontré que les barbituriques n'agissent pas d'emblée d'une façon massive, mais qu'au contraire, retenus en partie par des organes comme le foie, par le sang, et libérés ensuite par vagues successives, ils viennent à intervalles plus ou moins longs au contact des centres nerveux. Entre ces diverses vagues, la strychnine atteignant ces mêmes centres nerveux s'y fixerait et empêcherait les vagues suivantes de barbituriques d'atteindre leur lieu d'élection.

Avec MASSONNET, dont la thèse fut inspirée par M. le professeur LOEPER, nous revenons à l'antagonisme. L'auteur rappelle que ZUNZ cite comme antagoniste de la strychnine le chloral et le chloroforme ; il montre ensuite que les barbituriques ont une action sédative sur le système nerveux et une action hypnotique qui, précisément, les rapproche du chloral et du chloroforme. « L'un et l'autre, dit-il, provoquant le sommeil, empêchent l'action convulsivante et excitante de la strychnine. » Mais, délaissant ces considérations un peu théoriques, l'auteur reconnaît qu'au contact des faits expérimentaux on est obligé de modifier cette conception de l'antagonisme strychnine-barbiturique et d'admettre que « ce mécanisme peut être dérouté et devenir éminemment variable », grâce à une foule de facteurs. C'est ainsi que MASSONNET explique certains échecs de la thérapeutique et il termine en disant : « en somme, l'antagonisme existe, mais il peut ne pas être constant ».

C'est également à l'antagonisme que se rallient MM. CARRIÈRE, HURIEZ et WILLOQUET. Ils rejettent d'une façon formelle l'antidotisme, car ils ont constaté expérimentalement et cliniquement une superposition des symptômes des deux intoxications.

Enfin, BEAUMONT, de Bordeaux, constate d'abord que le mélange *in vitro* de strychnine et de gardénal donne lieu à un trouble fugace, puis il montre que le mélange, également *in vitro*, d'une dose mortelle de strychnine et d'une dose anesthésique forte de gardénal n'est jamais rigoureusement neutre, mais tantôt convulsivant, tantôt anesthésique. Ce système gardénal-strychnine se comporte pour l'auteur comme un mélange toxine-antitoxine qui conserve toujours une certaine toxicité, si minime soit-elle. Il s'agit, en somme, d'un antidotisme un peu particulier

dans lequel on peut comparer l'ensemble poison-antidote à un système dissocié, à un mélange d'ions et de molécules qui n'atteint jamais l'équilibre parfait : tantôt des molécules sont ionisées, tantôt des ions se regroupent et se neutralisent par collage, par adsorption ; cependant, venant s'ajouter à l'antidotisme qui est pour BEAUMONT le mécanisme essentiel, on peut admettre l'intervention d'un antagonisme des deux toxiques, mais uniquement en ce qui concerne leur action sur les centres respiratoires.

Voilà les principaux travaux publiés jusqu'au début de 1935. Voilà l'essentiel de ce qu'ils renferment au point de vue théorique. Et nous trouvons un vide complet entre février 1935 (thèse de BEAUMONT) et novembre 1935 ; c'est à cette époque que MM. DE LAVERGNE et KISSEL font une communication à l'Académie de Médecine, suivie en février 1936 d'un article de la *Presse Médicale* et d'une communication à la Société de Biologie de Nancy, en collaboration avec Mlle WEILLER et CHAHIDI. Les travaux qui font l'objet de ces publications sont le point de départ de notre thèse. Nous les résumerons par la suite.

CHAPITRE I.

EXISTENCE DU COMPLEXE

Propriétés chimiques et physiques

Si dans un tube à essai contenant une solution de sulfate de strychnine à 1 p. 1000, c'est-à-dire la solution couramment employée, nous ajoutons goutte à goutte une solution préparée extemporanément de sonéryl sodique à 1 p. 20 (solution du commerce), nous constatons dès l'arrivée de la première goutte de sonéryl la formation d'un trouble blanchâtre léger mais net qui, examiné à la loupe, se montre formé de très fines granulations.

Si nous remplaçons la solution de strychnine à 1 p. 1000 par une solution plus concentrée, à 3 p. 1000 par exemple, nous voyons qu'il se forme non plus un trouble léger, mais un précipité très net, blanc, granuleux, abondant. Ce précipité est lourd, ne tarde pas à se déposer au fond du tube ; il est insoluble dans un excès de sonéryl.

Si, au lieu du sonéryl sodique, nous utilisons du gardénal

sodique à 1 p. 20 (solution du commerce), il se forme un précipité d'abord fugace, se redissolvant au début, puis permanent, insoluble.

Les mêmes essais effectués avec l'épivan sodique, le numal, ont abouti aux mêmes résultats. Le somnifène donne également, en présence de strychnine, un précipité soluble dans un excès.

Nous avons étudié spécialement les précipités formés par le gardénal et le sonéryl.

Précipité dû au sonéryl.

Mélangions dans un tube à centrifuger une solution de strychnine et une solution de sonéryl ; une centrifugation à une vitesse moyenne et de courte durée nous permet de recueillir tout le précipité ; ensuite, nous le lavons à l'eau distillée et nous le plaçons pendant 24 heures dans une étuve à 56 degrés. Après ce traitement, nous obtenons une poudre blanche, à aspect finement cristallin, qui ne ressemble ni aux fines paillettes de la strychnine, ni à la poudre amorphe du sonéryl.

Solubilité. — Cette poudre, insoluble dans l'eau froide, est soluble dans l'eau bouillante ainsi que dans l'eau faiblement acidulée par l'acide chlorydrique ou l'acide acétique.

Elle est par contre totalement insoluble dans les milieux alcalins. Le chloroforme et l'éther en sont de bons solvants.

Pouvoir rotatoire. — Une solution dans l'eau bouillante ou l'eau acidulée de cette poudre blanche est douée d'un pouvoir rotatoire. Il a été impossible de le déterminer d'une façon précise, car il est très faible. Grossièrement il peut

être évalué au tiers ou à la moitié du pouvoir rotatoire de la strychnine (— 25° 58). Nous verrons plus loin comment nous avons opéré.

Nature de cette poudre. — Nous pourrions supposer qu'elle est constituée par du sonéryl, par de la strychnine ou par un mélange de ces deux corps. Mais, le sonéryl est insoluble en milieu acide, soluble en milieu alcalin, insoluble dans le chloroforme et optiquement inactif, donc cette poudre n'est pas du sonéryl. La strychnine est légèrement soluble dans l'eau froide, pratiquement insoluble dans l'éther, et douée d'un pouvoir rotatoire supérieur à celui du corps obtenu, donc il ne s'agit pas de strychnine. Et, considérant les différentes solubilités et insolubilités de la poudre blanche d'une part, de la strychnine et du sonéryl d'autre part, nous voyons clairement qu'il ne peut s'agir davantage d'un mélange des deux corps.

S'agit-il d'un corps nouveau ? — C'est une hypothèse que dès maintenant nous pouvons formuler : ne s'agit-il pas d'un composé de strychnine et de sonéryl ? Essayons de le dissocier, cherchons si nous ne pouvons pas mettre en évidence dans le produit de dissociation de la strychnine d'une part, du sonéryl d'autre part. Dans ce but, nous aurons recours à l'hydrolyse de la substance obtenue : c'est le moyen de dissociation le plus simple que nous possédions, et, dans ce but, nous ferons agir l'acide sulfurique dilué à chaud.

Analyse quantitative.

Nous utilisons une solution d'acide sulfurique à 1 p. 20. A une solution dans l'eau faiblement acidulée de la poudre

blanche obtenue, nous ajoutons environ $1/10^e$ en volume de la solution d'acide sulfurique, nous chauffons le tout au bain-marie pendant dix minutes, puis nous laissons refroidir. Dans ce milieu fortement acidulé, il ne tarde pas à se former un précipité en fines paillettes que l'examen microscopique nous permet d'identifier : c'est du sonéryl. Si nous alcalinisons fortement la solution, le premier précipité se redissout d'abord, puis il en apparaît un second, mais il s'agit alors de fines aiguilles qui sont des cristaux de strychnine.

Ainsi, ce corps nouveau, qui n'est ni du sonéryl, ni de la strychnine, ni un mélange strychnine-sonéryl, renferme côte à côte ces deux éléments. La facilité avec laquelle nous le dissociions fait penser à une simple juxtaposition de molécules. Nous appellerons ce corps : un complexe de sonéryl et de strychnine.

Cristallographie. — D'autre part, nous pouvons démontrer que ce corps se cristallise sous une forme nouvelle : sur une lame porte-objet nous déposons une goutte de sa solution en eau acidulée, au bord de cette goutte nous faisons arriver un peu d'ammoniaque et nous laissons le liquide s'évaporer. L'examen microscopique montre des cristaux analogues à ceux de notre cliché (fig. 3) complètement différents des cristaux de strychnine (fig. 1) et de sonéryl (fig. 2).

Précipité dû au gardénal.

Les phénomènes observés sont à peu près les mêmes. Le corps obtenu est soluble dans l'eau bouillante, l'eau acidulée, l'éther, le chloroforme, insoluble en milieu alcalin, mais par contre il est partiellement soluble dans l'eau distillée à la température ordinaire.

Pouvoir rotatoire. — Comme le complexe sonéryl, ce corps possède un pouvoir rotatoire faible égal environ à la moitié du pouvoir rotatoire de la strychnine.

Tout comme le complexe sonéryl, ce corps peut être dissocié par l'acide sulfurique dilué à chaud en strychnine et en gardénal.

D'autre part, il cristallise sous une forme (fig. 5) différente de la strychnine (fig. 1) et du gardénal (fig. 4).

Analyse de ces complexes.

Puisque nous arrivons à les dissocier, nous pouvons nous demander dans quelles proportions s'y trouvent strychnine et dérivés barbituriques.

Nous avons essayé de répondre à cette question en utilisant trois méthodes différentes: l'une utilise la neutralisation *in vitro* d'une solution de strychnine par une solution de barbiturique; l'autre emploie l'examen polarimétrique; enfin, une troisième part d'une quantité connue de complexe, le dissocie, sépare et pèse les deux composants.

1° NEUTRALISATION :

Dans une solution renfermant une quantité connue de strychnine nous versons goutte à goutte une solution de barbiturique; de temps à autre une centrifugation permet de rassembler le précipité au fond du tube, d'éclaircir le mélange et nous ajoutons de nouveau du barbiturique jusqu'à ce qu'il ne se produise plus de trouble. A ce moment, nous connaissons la quantité de barbiturique utilisée, nous en déduisons facilement la composition du complexe.

2° POLARIMÉTRIE :

C'est sans doute un procédé très élégant. Sachant que la strychnine a un pouvoir rotatoire déterminé égal à $-25^{\circ}58$,

sachant que le sonéryl est optiquement inactif et déterminant d'autre part le pouvoir rotatoire du complexe, nous pourrions facilement, en principe, en tirer la teneur du complexe en strychnine. Mais, de nombreux obstacles nous empêchent d'arriver à un résultat satisfaisant. Le complexe est relativement peu soluble dans l'eau acidulée et même dans l'eau bouillante, nous arrivons, au maximum, à une concentration de 1 p. 25. La déviation du plan de polarisation de la lumière est alors très faible, elle est de l'ordre de trente minutes ou de un degré au maximum. Or, les erreurs possibles avec le polarimètre utilisé sont précisément de ce même ordre de grandeur : d'où des résultats incertains pouvant varier du simple au double.

3° DISSOCIATION :

Nous partons d'une quantité connue de complexe recueilli après centrifugation et lavage à l'eau alcalinisée, puis desséché. Cette quantité est dissoute dans de l'eau légèrement acidulée, la solution est additionnée d'acide sulfurique dilué à 1 p. 20 et chauffée au bain-marie pendant dix minutes comme nous l'avons vu plus haut en vue d'hydrolyser le complexe.

a) *Dosage du barbiturique.* — Dans la solution refroidie, il se forme rapidement un précipité de barbiturique en paillettes. Le tout est versé dans une boule à décantation, additionné de la moitié environ de son volume d'éther. Après agitation pendant une ou deux minutes, une décantation permet de recueillir séparément l'éther et la solution. Ce traitement est renouvelé trois fois et l'éther recueilli doit renfermer le barbiturique. Il est évaporé au bain-marie dans une capsule de porcelaine de poids connu ; après l'évaporation, une simple pesée nous permet de connaître la

quantité de barbiturique qui est entrée dans la composition du complexe.

b) *Dosage de la strychnine.* — Nous avons d'abord essayé une méthode identique : après alcalinisation de la solution, nous la traitons par l'éther ; mais la strychnine n'est que faiblement soluble dans l'éther, il fallait donc des quantités importantes de solvant ; d'autre part, ce précipité de strychnine adhérerait aux parois de la boule à décantation, gênant ainsi l'opération.

Il fallait trouver autre chose. Nous avons pensé à laisser précipiter la strychnine dans la solution alcalinisée, à centrifuger ensuite, à laver à l'eau alcaline le culot de centrifugation, puis, après l'avoir desséché, nous le pesons.

RESULTATS

1° NEUTRALISATION.

COMPLEXE SONÉRYL

ESSAI	STRYCHNINE	SONÉRYL	% DE STRYCHNINE	% DE SONÉRYL
1	15. » millig.	25.5 millig.	37.5 %	62.4 %
2	12. » —	22.5 —	34.7 —	65.2 —
3	12. » —	15. » —	44.4 —	55.5 —
4	12. » —	12.5 —	48.9 —	51. » —
5	12. » —	17.5 —	40.6 —	59.3 —
6	12. » —	12.5 —	48.9 —	51. » —
7	10.5 —	15. » —	41.1 —	58.8 —

Composition du complexe sonéryl
d'après cette méthode

} Strychnine 41.6 %
} Sonéryl 58.3 %

COMPLEXE GARDÉNAL

ESSAI	STRYCHNINE	GARDÉNAL	% DE STRYCHNINE	% DE GARDÉNAL
1	15.» millig.	20.» millig.	42.8 %	57.1 %
2	15.» —	18.6 —	44.6 —	55.3 —
3	15.» —	18 » —	45.4 —	54.5 —
4	15.» —	14.6 —	50.6 —	49.3 —
5	15.» —	14.» —	51.7 —	48.2 —
6	15.» —	20.8 —	41.8 —	58.1 —
7	15.» —	16.4 —	47.7 —	52.2 —
8	15.» —	18.6 —	44.6 —	55.3 —
9	15.» —	14.» —	51.7 —	48.2 —

Composition du complexe gardénal } Strychnine 46.5 %
 { Gardénal 53.4 %

2° DISSOCIATION.

COMPLEXE SONÉRYL

A. — Dosage de la strychnine :

- 1^{er} *essai*. — A partir de 0 gr. 25 de complexe :
 0 gr. 156 de strychnine, soit 62.4 %
- 2^e *essai*. — A partir de 0 gr. 25 de complexe :
 0 gr. 173 de strychnine, soit 69.2 %
- 3^e *essai*. — A partir de 0 gr. 25 de complexe :
 0 gr. 157 de strychnine, soit 62.8 %

B. — Dosage du sonéryl :

- 1^{er} *essai*. — A partir de 0 gr. 25 de complexe :
 0 gr. 094 de sonéryl, soit 37.6 %

2 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 25 de complexe :		
0 gr. 075 de sonéryl, soit	30	%
3 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 40 de complexe :		
0 gr. 134 de sonéryl, soit	33.5	%
Composition moyenne du complexe	}	Sonéryl 35.1 %
		Strychnine 64.8 %

COMPLEXE GARDÉNAL

A. — Dosage de la strychnine :

1 ^{er} <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 15 de complexe :	
0 gr. 044 de strychnine, soit	29.4 %
2 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 20 de complexe :	
0 gr. 075 de strychnine, soit	37.5 %
3 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 20 de complexe :	
0 gr. 070 de strychnine, soit	35 %

B. — Dosage du gardénal :

1 ^{er} <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 25 de complexe :					
0 gr. 162 de gardénal, soit	64.8 %				
2 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 25 de complexe :					
0 gr. 169 de gardénal, soit	67.6 %				
3 ^e <i>essai</i> . — A partir de 0 gr. 25 de complexe :					
0 gr. 165 de gardénal, soit	66 %				
Composition moyenne du complexe	<table><tr><td>Strychnine</td><td>34.3 %</td></tr><tr><td>Gardénal</td><td>65.6 %</td></tr></table>	Strychnine	34.3 %	Gardénal	65.6 %
Strychnine	34.3 %				
Gardénal	65.6 %				

Si nous comparons les résultats de ces méthodes, nous

voyons que nous obtenons des chiffres à peu près identiques. Pour le complexe gardénal la teneur en strychnine varie de 46.5 % à 34.3 % ; la teneur en gardénal de 53.4 % à 65.6 %. Pour le complexe sonéryl la teneur en strychnine va de 41.6 % à 35.1 %, et la teneur en sonéryl de 58.3 % à 64.8 %.

Si nous comparons ces chiffres et les poids moléculaires de la strychnine, du sonéryl et du gardénal, qui sont respectivement de 334, 184 et 204, nous voyons que l'on peut admettre la présence dans le complexe gardénal d'une molécule de strychnine à côté de deux molécules de gardénal, alors que dans le complexe sonéryl, strychnine et sonéryl seraient combinés molécule à molécule.

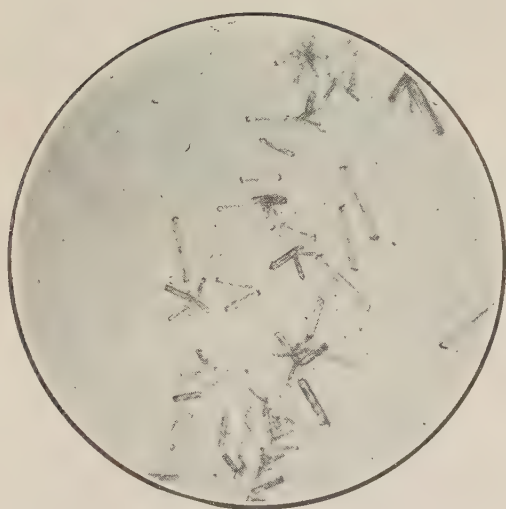


Fig. 1

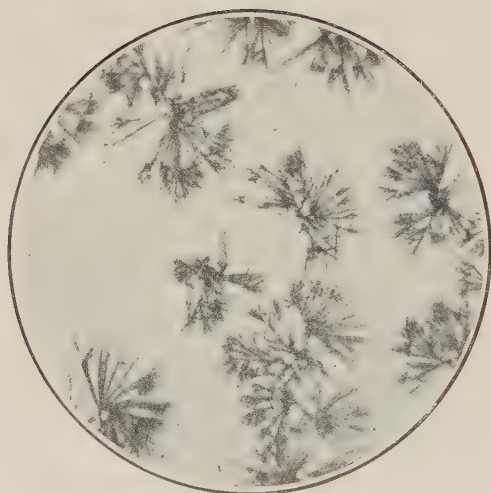


Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

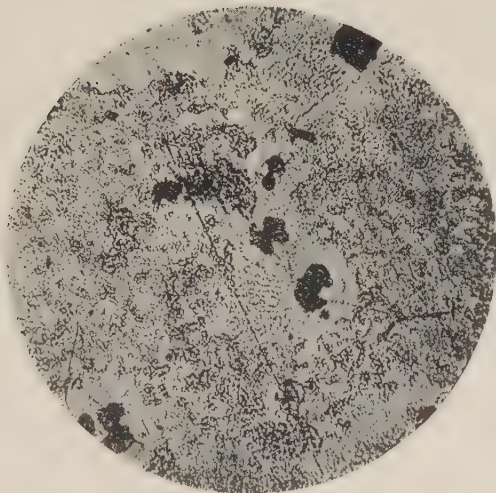


Fig. 5

CHAPITRE II.

PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DU COMPLEXE

Maintenant que nous connaissons la composition des complexes, il est intéressant d'étudier leur action sur l'animal, de savoir si la neutralisation de la strychnine par le barbiturique vrais *in vitro* est également vraie physiologiquement ; en un mot : les complexes sont-ils atoxiques ou au contraire possèdent-ils des propriétés toxiques analogues, soit à celles du barbiturique, soit à celles de la strychnine ?

Toutefois, avant d'exposer les résultats de nos expériences, il convient de remarquer que dans tous les cas nous évaluerons le complexe sonéryl en strychnine, c'est-à-dire que nous représenterons une dose de complexe par la dose de strychnine qui entre dans sa composition. Nous verrons par la suite les avantages que présente cette façon de procéder. D'autre part, dans toutes nos expériences, nous avons eu recours au cobaye et toutes les substances lui ont été injectées sous la peau.

Les solutions employées étaient toutes au taux de 3 p. 1000 pour la strychnine et de 1 p. 20 pour le sonéryl ou le gardénal.

1° **Complexe sonéryl.**

Son insolubilité rend l'expérimentation facile, il suffit de mettre dans un tube à centrifuger une quantité connue de strychnine, d'y ajouter la quantité de sonéryl nécessaire et suffisante pour la neutralisation ; après centrifugation et dissolution dans d'eau acidulée chaude, nous injectons au cobaye.

COBAYE n° 1. — Poids 450 gr.

4 millig. de complexe en strychnine par kg.,

soit 0.606 cc. de strychnine + sonéryl 0.044.

Centrifugation, redissolution dans l'eau acidulée.

15 minutes après l'injection l'animal tombe ;

convulsions généralisées ; à la 17^e minute il se relève :

SURVIE.

COBAYE n° 2. — Poids 460 gr.

4 millig. 5 de strychnine par kg.,

soit 0.69 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 15 minutes tétanos ;

après 25 minutes l'animal se relève :

SURVIE.

COBAYE n° 3. — Poids 545 gr.

5 millig. de strychnine par kg.,

soit 0.908 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 15 minutes tétanos ;

après 25 minutes sur pattes :

SURVIE.

COBAYE n° 4. — Poids 510 gr.

7 millig. de strychnine par kg.,

soit 1 cc. 13 de strychnine + sonéryl q. s.

Après 10 minutes tétanos ;

après 1 heure même état ; 1 h. 1/2 sur pattes : SURVIE.

COBAYE n° 5. — Poids 435 gr.

7 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.015 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 10 minutes tétanos ;

après 1 heure même état ; 1 h. 1/2, sur pattes : SURVIE.

COBAYE n° 6. — Poids 625 gr.

8 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.666 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 15 minutes tétanos ;

après 1 heure même état ; après 1 h. 1/2 : MORT.

COBAYE n° 7. — Poids 555 gr.

8 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.048 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 20 minutes tétanos ;

après 1 h. 1/2 même état ; après 2 h. 1/2 : MORT.

COBAYE n° 8. — Poids 750 gr.

9 millig. de strychnine par kg.,

soit 2.25 cc. de strychnine + sonéryl q. s.

Après 7 minutes tétanos ;

après 40 minutes même état ; après 1 h. 1/4 : MORT.

Par conséquent, le complexe sonéryl tue le cobaye à une dose correspondant à 8 millig. de strychnine par kg., alors que cette strychnine tue à la dose de 3.5 millig. par kg.

La strychnine en complexe sonéryl est donc environ deux fois et demie moins toxique que la strychnine seule.

2° Complexe gardénal.

Pour le gardénal, il faut avoir recours à un procédé différent : le complexe est soluble au moins partiellement dans

l'eau. Comme nous ne pouvons connaître qu'approximativement cette solubilité, il faut injecter ensemble complexe dissout et non dissout obtenu à partir d'une dose connue de strychnine. *In vitro* nous ajoutons donc à la strychnine la quantité de gardénal nécessaire pour la précipiter tout entière. Pour redissoudre le complexe précipité, il suffit de chauffer le tout en ajoutant une goutte d'acide chlorhydrique.

COBAYE n° 1. — Poids 820 gr.

6 millig. de complexe en strychnine par kg.,
soit 4.92 millig. de strychnine
+ 7.45 millig. de gardénal.

Après 15 minutes strychnisme léger ;
après 30 minutes strychnisme très intense ;
l'animal ne tombe pas :

SURVIE.

COBAYE n° 2. — Poids 440 gr.

7 milig. de strychnine par kg.,
soit 2.94 millig. de strychnine
+ 3.59 millig. de gardénal.

Après 10 minutes strychnisme fort ;
après 15 minutes téтанos ;
après 30 minutes :

MORT.

COBAYE n° 3. — Poids 560 gr.

7 millig. de strychnine par kg.,
soit 3.92 millig. de strychnine
+ 4.79 millig. de gardénal.

Après 10 minutes strychnisme léger ;
après 15 minutes téтанos ;
après 2 heures, sur pattes :

SURVIE.

COBAYE n° 4. — Poids 440 gr.

8 millig. de strychnine par kg.,
soit 4.12 millig. de strychnine
+ 6.18 millig. de gardénal.

Après 5 minutes strychnisme léger ;

après 15 minutes téтанos ;

après 30 minutes :

MORT.

COBAYE n° 5. — Poids 410 gr.

9 millig. de strychnine par kg.,
soit 3.69 millig. de strychnine
+ 4.51 millig. de gardénal.

Après 5 minutes strychnisme intense ;

après 10 minutes téтанos ;

après 15 minutes :

MORT.

COBAYE n° 6. — Poids 560 gr.

8 millig. de strychnine par kg.,
soit 4.48 millig. de strychnine
+ 5.45 millig. de gardénal.

Après 15 minutes strychnisme léger ;

après 25 minutes téтанos, et aussitôt :

MORT.

Ainsi, le complexe gardénal tue sensiblement à la même dose que le complexe sonéryl. Cette propriété est particulièrement intéressante à noter. Dans les deux cas nous avons utilisé un même lot de strychnine tuant régulièrement à 3.5 millig. par kg. D'autre part, le sonéryl et le gardénal tuent à des doses voisines, respectivement de 18 et 16 millig. par kg.. Voici donc deux complexes : dans l'un la strychnine se combine molécule à molécule avec le sonéryl ; dans l'autre, une molécule de strychnine se combine avec deux molécules de gardénal, et pourtant ces deux corps ont la même toxicité,

SOLUBILITÉ DU COMPLEXE GARDÉNAL.

Connaissant la dose mortelle de complexe gardénal, nous avons voulu, par une expérience double, connaître approximativement la proportion du complexe qui se dissout aussitôt après sa formation. Nous avons pris deux cobayes de poids à peu près égal, et, dans un tube à centrifuger, nous avons mélangé une dose de strychnine double de la dose hypomortelle, soit 14 millig. par kg. et la quantité de gardénal nécessaire et suffisante pour précipiter toute cette strychnine. Une centrifugation permet de recueillir d'une part le complexe précipité, d'autre part le complexe dissout dans le liquide surnageant. A un cobaye, nous injectons ce liquide surnageant, à l'autre le précipité redissout dans un peu d'eau acidulée.

COBAYES n^{os} 7 et 8., pesant respectivement 520 et 550 gr.

Nous mélangeons 14 millig. de strychnine par kg, soit 7.28 millig, et 10.92 millig de gardénal.

COBAYE n^o 7 : reçoit le précipité redissous dans l'eau acidulée.

Après 10 minutes tétanos ;

après 25 minutes : MORT.

COBAYE n^o 8 : liquide surnageant.

Après 15 minutes tétanos ;

après 35 minutes : MORT.

Ainsi, chaque cobaye a reçu au minimum 7 millig de complexe par kg. puisqu'il arrive que cette dose tue. Par conséquent, la moitié du complexe environ est restée dissoute dans le liquide surnageant,

La neutralisation est-elle exacte ?

Subsiste-t-il un excès de strychnine dans le liquide surnageant ? Nous ne pouvons nous en rendre compte dans le cas du complexe gardénal, puisque celui-ci est partiellement soluble, mais l'insolubilité du complexe sonéryl nous donne toute facilité pour faire cette vérification.

Nous avons pris des cobayes deux par deux, de poids égaux. Nous mettons dans un tube à centrifuger une dose de strychnine déterminée, nous y ajoutons du sonéryl dans les proportions que nous connaissons. Une centrifugation permet de séparer le complexe du liquide surnageant.

A un cobaye nous injectons le précipité redissous, à l'autre le liquide surnageant.

Voici les résultats de ces expériences doubles :

1^{er} essai. — Deux cobayes de 500 gr.
3 millig. de strychnine par kg.,
soit 1.50 millig. de strychnine
+ 2.25 millig. de sonéryl.

COBAYE n° 1. — Complexe redissous.
Strychnisme léger durant 15 minutes : SURVIE.

COBAYE n° 2. — Liquide surnageant.
R. A. S.

2^e essai. — Cobayes de 470 et 480 gr.
6 millig. de strychnine par kg.,
soit 2.82 millig. + 3.96 millig. de sonéryl.

COBAYE n° 3 (470 gr.). — Précipité redissous.
Après 10 minutes strychnisme fort ;
pas de tétanos : SURVIE.

COBAYE n° 4 (480 gr.). — Liquide surnageant.

R. A. S.

3^e *essai*. — Cobayes de 715 et 725 gr.

7 millig. de strychnine par kg.,

soit 5.005 millig. + 7.5 millig de sonéryl.

COBAYE n° 5 (715 gr.). — Précipité redissous.

Strychnisme très fort ;

pas de tétanos :

SURVIE.

COBAYE n° 6 (725 gr.). — Liquide surnageant.

R. A. S.

4^e *essai*. — Cobayes de 650 et 720 gr.

12 millig. de strychnine par kg.

soit 7.8 millig. + 9.15 de sonéryl.

COBAYE n° 7 (650 gr.) — Précipité redissous.

Après 15 minutes tétanos ;

après 1 heure :

MORT.

COBAYE n° 8 (720 gr.) — Liquide surnageant.

LÉGÈRE SOMNOLENCE.

Donc, la strychnine n'existe pas dans le liquide surnageant, même quand on prépare des doses importantes de complexe.

En conclusion générale de toutes ces séries d'expériences, nous pouvons dire que le complexe sonéryl et le complexe gardénal, s'ils sont doués de propriétés physiques et chimiques nouvelles, possèdent également des propriétés biologiques analogues certes à celles de la strychnine mais très atténuées.

CHAPITRE III.

LE COMPLEXE PEUT-IL SE FORMER DANS L'ORGANISME ?

Mais jusqu'ici nous avons constaté la présence d'un corps *in vitro* ; nous avons étudié l'action de ce corps *formé in vitro*, sur l'animal. Nous ne nous sommes pas demandé s'il pouvait exister dans l'organisme, s'il pouvait se former dans les différents milieux de l'organisme.

Nous avons, dans ce but, introduit successivement dans du sérum humain une solution de sonéryl ou de gardénal. Contrairement à ce qui se produit dans l'eau, il ne s'est pas formé de précipité, le sérum est resté d'abord parfaitement limpide. Au bout d'un quart d'heure environ, nous avons vu apparaître de très fines granulations qui augmentent en nombre, si bien qu'au bout de vingt-quatre heures le sérum est trouble.

Si nous remplaçons le sérum humain par de l'urine humaine (pour plus de commodité), nous arrivons aux mêmes constatations.

Mais est-ce que le complexe se forme dans ces deux milieux ? Est-ce qu'en présence de sérum ou d'urine la strychnine et les barbituriques ne peuvent pas exister côte à côte sans se combiner ? Pour prouver qu'en réalité le complexe

se forme dans ces milieux, nous avons cherché à l'en extraire.

1° Extraction du complexe en sérum

Nous utiliserons la solubilité du complexe dans le chloroforme. Dans une certaine quantité de sérum nous introduirons une dose connue de strychnine et la quantité de barbiturique nécessaire et suffisante pour la transformer en complexe. Le tout est placé dans une boule à décantation avec une quantité exactement mesurée de chloroforme. Après agitation et décantation, nous recueillons ce chloroforme qui renferme de nombreuses impuretés dont nous le débarrassons par une filtration sur coton. Ainsi, nous récupérons une quantité de chloroforme que nous mesurons exactement. Une évaporation suivie d'une dissolution du résidu dans un volume connu d'eau acidulée nous permet d'obtenir une solution de complexe d'une concentration hypothétique.

Mais, auparavant, nous avons voulu nous assurer de la possibilité d'extraire du sérum le barbiturique seul ou la strychnine seule ; c'est au même procédé que nous venons de décrire que nous avons eu recours.

Voici les résultats de nos expériences :

Complexe sonéryl.

Première série d'expériences :

EXTRACTION DE LA STRYCHNINE SEULE.

1^{er} essai. — 5 cc. de sérum
 + 5 cc. (15 millig.) de strychnine,
traités par 10 cc. de chloroforme dont 2 cc. sont recueillis

après filtration. Le produit d'évaporation (correspondant à 3 millig. de strychnine) est redissous dans 5 cc. d'eau.

COBAYE n° 1. — Poids 265 gr.

7 millig. de strychnine par kg.,

soit 3.31 cc. de la solution.

5 minutes tétanos ; 10 minutes :

MORT.

2° *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 8 cc. (24 millig.) de strychnine,

traités par 20 cc. de chloroforme dont 11 sont récupérés,

soit 13.2 millig. de strychnine. Evaporation et dissolution dans 10 cc. d'eau.

COBAYE n° 2. — Poids 480 gr.

6.5 millig. de strychnine par kg.,

soit 2.36 cc. de la solution.

Après 13 minutes tétanos généralisé ;

après 28 minutes :

MORT.

COBAYE n° 3. — Poids 350 gr.

4.5 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.194 cc. de la solution.

Après 10 minutes : tétanos, qui dure 50 minutes

et se termine par :

MORT.

COBAYE n° 4. — Poids 350 gr.

4 millig. de strychnine par kg.,

soit 0.928 cc. de la solution.

Strychnisme intense après 10 minutes,

mais pas de tétanos :

SURVIE.

3° *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 8 cc. (24 millig.) de strychnine,

traités par 20 cc. de chloroforme dont 9 cc. sont récupérés (10.8 millig. de strychnine). Evaporation et dissolution dans 10 cc. d'eau.

COBAYE n° 5. — Poids 325 gr.

6 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.805 cc. de la solution.

Après 5 minutes tétanos généralisé qui dure 1 heure et se termine par : MORT.

COBAYE n° 6. — Poids 315 gr.

3.5 millig. de strychnine par kg.,

soit 1.02 cc. de la solution.

Strychnisme très intense, mais sans tétanos : SURVIE.

Comme le lot de strychnine utilisé tuait à la dose de 4.2 millig. par kg., nous pouvons en conclure que la strychnine est extraite à peu près totalement du sérum par le chloroforme.

Deuxième série d'expériences :

EXTRACTION DU SONÉRYL SEUL.

Notons que le sonéryl à la dose de 12 centigrammes par kg. amène chez le cobaye un coma profond mais non mortel ; nous emploierons uniformément cette dose de 12 cg. par kg. pour rechercher si le sonéryl peut être extrait du sérum.

1^{er} essai. — 5 cc. de sérum

+ 2.4 cc. (12 cg.) de sonéryl,

repris par 10 cc. de chloroforme dont 5 cc. sont récupérés (6 cg. de sonéryl). Evaporation et dissolution dans 5 cc. d'eau distillée,

COBAYE n° 7. — Poids 320 gr.

12 cg. de sonéryl par kg.,
soit 3.2 cc. de la solution.

AUCUNE SOMNOLENCE.

2^e *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 8 cc. (40 cg.) de sonéryl,

repris par 20 cc. de chloroforme dont 10 cc. sont récupérés
(20 cg. de sonéryl). Evaporation et dissolution dans 10 cc.
d'eau distillée.

COBAYE n° 8. — Poids 300 gr.

12 cg. de sonéryl par kg.,
soit 0.72 cc. de la solution :

R. A. S.

D'autre part, notons que la solution que nous avons injectée aux cobayes ne donnait pas de précipité en présence d'un acide, ce qui tend à démontrer qu'elle ne renfermait pas ou très peu de sonéryl.

Par conséquent, le sonéryl n'est pratiquement pas extrait du sérum par le chloroforme.

Troisième série d'expériences :

EXTRACTION DU COMPLEXE.

1^{er} *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 24 millig. de strychnine

+ 40 millig. de sonéryl,

traités par 20 cc. de chloroforme dont 10 cc. seulement peuvent être recueillis (12 millig. de strychnine en complexe). Evaporation et dissolution du résidu dans 10 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 9. — Poids 285 gr.

10 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 2.375 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos généralisé qui se prolonge
2 heures et 50 minutes et se termine par : MORT.

COBAYE n° 10. — Poids 685 gr.

8.5 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 4.852 cc. de la solution.

Après 35 minutes tétanos ;

après 2 heures sur pattes : SURVIE.

2° *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 15 millig. de strychnine

+ 20 millig. de sonéryl,

traités par 10 cc. de chloroforme dont 3 cc. sont récupérés
(4.5 millig. de strychnine en complexe). Evaporation, dis-
solution dans 5 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 11. — Poids 235 gr.

7.5 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.95 cc. de la solution.

Après 15 minutes tétanos ;

après 2 heures sur pattes : SURVIE.

3° *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 24 millig. de strychnine

+ 30 millig. de sonéryl,

traités par 20 cc. de chloroforme dont 11 cc. sont recueillis.
Le résidu d'évaporation est repris par 10 cc. d'eau acidulée
(13.2 millig. de strychnine en complexe).

COBAYE n° 12. — Poids 545 gr.

6.5 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 2.863 cc. de la solution.

Strychnisme intense, mais pas de tétanos : SURVIE.

Ainsi le produit d'extraction tue le cobaye aux mêmes doses que le complexe ; comme il ne contient pas de sonéryl, comme toute la strychnine s'extraît du sérum, nous pouvons en conclure qu'il s'agit bien là de complexe et que, par conséquent, celui-ci est soluble dans le sérum. Il peut y exister.

Complexe gardénal.

Nous avons tenté l'extraction suivant les mêmes procédés d'abord pour le gardénal, puis pour le complexe gardénal.

Première série d'expériences :

EXTRACTION DU GARDÉNAL SEUL.

Notons que le gardénal, tout comme le sonéryl, possède à la dose de 12 cg. par kg. une action hypnotique très nette.

10 cc. de sérum

+ 30 cg. de gardénal (1.5 cc.),

traités par 20 cc. de chloroforme, dont 10 cc. sont recueillis après filtration. Evaporation, dissolution dans 10 cc. d'eau.

COBAYE n° 13. — Poids 630 gr.

12 cg. de gardénal par kg.,
soit 5.04 cc. de la solution.

Très légère somnolence au bout de 45 minutes.

COBAYE n° 14. — Poids 550 gr.

12 cg. de gardénal par kg.,
soit 4.4 cc. de la solution :

Rien à signaler.

Nous pouvons en conclure que, comme le sonéryl, le gardénal n'est pas pratiquement extrait du sérum par le chloroforme.

Deuxième série d'expériences :

EXTRACTION DU COMPLEXE.

1^{er} essai. — 12 cc. de sérum

+ 36 millig. de strychnine

+ 60 millig. de gardénal,

épuisés par 20 cc. de chloroforme dont 11 cc. (19.8 millig. de strychnine en complexe) sont recueillis après filtration. Evaporation, dissolution dans 10 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 15. — Poids 370 gr.

20 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 3.73 cc. de la solution.

Après 25 minutes tétanos généralisé ;

après 55 minutes : MORT.

COBAYE n° 16. — Poids 380 gr.

14 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 2.63 cc. de la solution.

Après 35 minutes tétanos ;

après 1 heure : MORT.

COBAYE n° 17. — Poids 305 gr.

8 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.23 cc. de la solution.

Après 25 minutes tétanos ;

après 1 heure sur pattes :

SURVIE.

2° *essai*. — 10 cc. de sérum

+ 30 millig. de strychnine

+ 50 millig. de gardénal,

repris par 20 cc. de chloroforme dont 10 cc. (15 millig. de strychnine en complexe) sont recueillis après filtration.

Evaporation, dissolution dans 5 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 18. — Poids 510 gr.

12 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 2.04 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos ;

après 30 minutes :

MORT.

COBAYE n° 19. — Poids 410 gr.

11 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.51 cc. de la solution.

Après 3 minutes tétanos généralisé ;

après 30 minutes :

MORT.

3° *essai*. — 10 cc. de sérum

+ 30 millig. de strychnine

+ 50 millig. de gardénal,

repris par 20 cc. de chloroforme, réduits à 10 cc. (15 millig. de strychnine en complexe) après filtration. Evaporation, dissolution dans 5 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 20. — Poids 440 gr.

10 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.46 cc. de la solution.

Après 17 minutes tétanos généralisé ;

Après 25 minutes : MORT.

COBAYE n° 21. — Poids 470 gr.

11 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.72 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos généralisé ;

après 2 heures : MORT.

COBAYE n° 22. — Poids 485 gr.

9 millig. de complexe par kg.,
soit 1.455 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos généralisé ;

après 30 minutes : MORT.

4^e *essai*. — 8 cc. de sérum

+ 24 millig. de strychnine

+ 40 millig. de gardénal,

repris par 16 cc. de chloroforme dont 8 cc. (12 millig. de strychnine en complexe) sont récupérés. Evaporation, dissolution dans 4 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 23. — Poids 575 gr.

7 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.34 cc. de la solution.

Après 10 minutes strychnisme léger ;

après 20 minutes strychnisme intense : SURVIE.

COBAYE n° 24. — Poids 545 gr.

10 millig. de complexe par kg.,
soit 1.81 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos ;
après 20 minutes :

MORT.

Nous concluons de ces expériences que du sérum où nous avons mélangé strychnine et gardénal nous extrayons par le chloroforme un corps qui tue à la même dose que le complexe. Comme ce ne peut être un mélange de strychnine et de gardénal (le gardénal ne s'extraît pas), c'est donc du complexe.

D'autre part, nous nous sommes demandé si les granulations qui apparaissent après un quart d'heure dans une solution de complexe en sérum n'étaient pas dues à une précipitation de ce complexe.

Nous pouvions répondre à cette question en injectant à un cobaye le sérum et à l'autre les granulations recueillies par centrifugation et redissoutes dans de l'eau acidulée par exemple.

Mais nous pouvions aussi nous demander si au fur et à mesure du vieillissement la toxicité de la solution ne diminuait pas de plus en plus. Au lieu d'avoir recours chaque fois à une centrifugation isolant les granulations, nous nous sommes assurés que le complexe en suspension, et non plus en solution, n'était plus toxique.

Voici les expériences auxquelles nous avons eu recours :

*1° Injection à deux cobayes différents
du sérum d'une part — des granulations d'autre part.*

Deux cobayes de 370 gr. et 365 gr.

10 millig. de strychnine en complexe par kg.,

soit 3.65 millig. de strychnine et 2.45 millig. de sonéryl.

Le tout est mélangé à 2 cc. de sérum et laissé en contact pendant trois quarts d'heure.

COBAYE n° 1. — Poids 370 gr.

Reçoit le liquide surnageant.

Meurt en tétanos après 50 minutes.

COBAYE n° 2. — Poids 365 gr.

Reçoit le précipité (?) redissous ;

Aucun trouble à signaler.

Donc, il ne semble pas que les granulations soient toxiques.

2° *Injection de solutions d'âge variable de complexe en sérum.*

Nous utiliserons une dose constante de 10 millig. de strychnine en complexe par kg.

COBAYE n° 3. — Poids 510 gr.

5.10 millig. de strychnine

+ 5.10 millig. de sonéryl :

24 heures de contact

Le liquide injecté est franchement trouble.

Après 25 minutes tétanos ;

après 3 h. 30 :

MORT.

COBAYE n° 4. — Poids 325 gr.

Strychnine et sonéryl à : 3.25 millig.

18 heures de contact

Le liquide est encore trouble, mais moins que le précédent,

Tétanos en 15 minutes, durant 3 heures :

SURVIE.

COBAYE n° 5. — Poids 475 gr.

Strychnine et sonéryl à : 4.75 millig.

3 heures de contact

Le liquide est simplement granuleux.

Tétanos en 25 minutes ;

après 1 h. 30 :

MORT.

COBAYE n° 6. — Poids 465 gr.

Strychnine et sonéryl à : 4.65 millig.

30 minutes de contact

Le liquide est finement granuleux.

Après 15 minutes tétanos qui dure 1 heure :

SURVIE.

COBAYE n° 7. — Poids 480 gr.

Strychnine et sonéryl à : 4.80 millig.

Injecté immédiatement

Le liquide est clair.

Après 10 minutes tétanos ;

après 2 heures même état ;

le lendemain :

MORT.

3° Injection de complexe en suspension dans l'eau.

COBAYE n° 8. — Poids 475 gr.

Dans un tube à centrifuger on place :

14.75 millig. de strychnine (30 millig. par kg.)

et 14.25 millig. de sonéryl.

Après centrifugation le culot est mis en suspension dans de l'eau distillée froide.

Injectée au cobaye, cette suspension ne provoque pas de strychnisme appréciable. Donc le complexe en suspension est inactif.

Des deux premières séries d'expériences, nous pouvons conclure que dans le sérum le complexe reste dissous. Le précipité qu'on observe est peut-être dû à une floculation des albumines du sérum, floculation provoquée par la présence d'un élément étranger.

2° Extraction du complexe en urine

Le principe est exactement le même. Cependant, en pratique, nous nous heurtons à une difficulté ainsi que nous le verrons plus loin.

Complexe gardénal

Extraction à partir d'urine normale.

N'ayant pas constaté, au moment de ces expériences, la solubilité du complexe gardénal dans l'eau, ce n'est pas un mélange de strychnine et de gardénal que nous avons ajouté aux urines, mais le culot de centrifugation de ce mélange fait dans un tube à centrifuger. Comme nous connaissons maintenant approximativement la solubilité de ce complexe, nous savons que la dose utilisée correspond environ à la moitié de la dose de strychnine d'où nous sommes partis.

10 cc. d'urine + précipité de 21 millig. de strychnine, traités par 20 cc. de chloroforme dont 12 cc. sont recueillis après filtration. Evaporation, dissolution dans 7 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 1. — Poids 410 gr.

21 millig. de complexe par kg.,
soit 4.75 cc. de la solution.

Après 40 minutes, il n'existe qu'un strychnisme d'intensité moyenne. On ne provoque le tétanos que par des excitations répétées et, d'ailleurs, il ne dure que quelques instants.

Nous voyons, par conséquent, qu'en partant d'une dose de complexe approximativement égale à 10 millig. par kg.

nous n'obtenons que des effets ordinairement dûs à une dose de 5 à 6 millig. par kg. Donc, le complexe s'extrait mal des urines. Nous avons pensé que, du moment qu'il est insoluble en milieu alcalin, nous aurions plus de chances de succès en alcalinisant préalablement nos urines.

Extraction à partir d'urine alcalinisée.

1° 10 cc. d'urine + 10 cc. (30 millig.) de strychnine
+ 45 millig. de gardénal.

On ajoute avant l'extraction une goutte de lessive de soude.

On traite par 20 cc. de chloroforme, réduits à 15 cc. (22.5 millig. de strychnine en complexe) après filtration. Evaporation et dissolution dans 10 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 2. — Poids 535 gr.

20 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 4.75 cc. de la solution.

Après 20 minutes tétanos ;

après 1 heure :

MORT.

2° 10 cc. d'urine + 10 cc. (30 millig.) de strychnine
+ 45 millig. de gardénal
+ 1 goutte de lessive de soude
+ 20 cc. de chloroforme.

Après décantation et filtration, on recueille 16 cc. de chloroforme (24 millig.) de strychnine en complexe. Evaporation, dissolution dans 12 cc. d'eau acidulée.

COBAYE n° 3. — Poids 380 gr.

8 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.52 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos qui dure 1 h. 40 :

SURVIE.

COBAYE n° 4. — Poids 430 gr.

7 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.50 cc. de la solution.

Après 15 minutes tétanos qui dure 50 minutes : SURVIE.

COBAYE n° 5. — Poids 350 gr.

9 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 1.57 cc. de la solution.

Après 7 minutes tétanos ;

après 45 minutes :

MORT.

Complexe sonéryl

Nous procédons de la même manière sur le mélange urine strychnine, sonéryl, préalablement alcalinisé.

20 cc. d'urine + 20 cc. (60 millig.) de strychnine
+ 1.8 cc. (55 millig.) de sonéryl + 2 cc. d'ammoniaque
+ 30 cc. de chloroforme.

Après décantation et filtration, nous recueillons 25 cc. de chloroforme (50 millig. de strychnine en complexe). Cette solution est évaporée et le résidu repris par 10 cc. d'eau acidulée chaude.

COBAYE n° 6. — Poids 330 gr.

10 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 0.66 cc. de la solution.

Après 20 minutes tétanos généralisé ;

après 40 minutes :

MORT.

COBAYE n° 7. — Poids 420 gr.

6 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 0.504 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos ;

après 1 heure même état ;

après 3 heures :

SURVIE.

COBAYE n° 8. — Poids 350 gr.

7 millig. de complexe par kg.,
soit 0.49 cc. de la solution.

Après 25 minutes tétanos qui dure 1 h. 35 :

SURVIE.

COBAYE n° 9. — Poids 630 gr.

7 millig. de strychnine en complexe par kg.,
soit 0.882 cc. de la solution.

Après 20 minutes tétanos ;

après 50 minutes :

MORT.

COBAYE n° 10. — Poids 360 gr.

8 millig. de complexe par kg.,
soit 0.576 cc. de la solution.

Après 10 minutes tétanos ;

après 1 h. 30 même état ;

le lendemain :

SURVIE.

Ainsi, les complexes sont solubles dans l'urine comme dans le sérum, de la même manière ils peuvent en être extraits. Il est donc possible qu'ils se forment *in vivo*. C'est ce que nous chercherons à vérifier dans le chapitre suivant.

CHAPITRE IV.

LE COMPLEXE SE FORME-T-IL DANS L'ORGANISME ?

Nous venons de montrer que les deux complexes étudiés peuvent exister dans les milieux de l'organisme, mais encore reste-t-il à prouver, ce qui est beaucoup plus important, qu'ils se forment chez un animal intoxiqué par un barbiturique et soumis à un traitement par la strychnine. Nous aurions une première preuve de cette formation si nous démontrions que des doses de strychnine et de barbiturique injectées patte à patte à un cobaye dans les proportions où elles entrent dans la composition du complexe peuvent protéger l'une contre l'autre jusqu'à formation dans l'organisme d'une dose mortelle de complexe.

La seconde preuve, certainement plus éclatante, consisterait à prouver directement la formation du complexe, c'est-à-dire à le mettre en évidence dans les organes ou dans les excréta.

Injection patte à patte de strychnine et de barbiturique.

Les injections sont faites immédiatement l'une après l'autre en commençant par le barbiturique qui diffuse moins rapidement que la strychnine.

1° *Strychnine et sonéryl.*

COBAYE n° 1. — Poids 430 gr.

6 millig. de strychnine
+ 5 millig. de sonéryl par kg.,
soit 2.58 millig. de strychnine
+ 2.11 millig. de sonéryl.

Après 12 minutes tétanos ;

après 30 minutes même état ;

après 3 heures sur pattes :

SURVIE.

COBAYE n° 2. — Poids 360 gr.

8 millig. de strychnine par kg. (2.88 millig.)
+ 6.54 millig. de sonéryl par kg. (2.35 millig.)

Après 10 minutes tétanos, qui se prolonge pendant 2 h.
50 minutes :

SURVIE.

COBAYE n° 3. — Poids 220 gr.

9 millig. de strychnine par kg. (1.98 millig.)
+ 7.36 millig. de sonéryl par kg. (1.62 millig.)

Après 10 minutes tétanos ;

après 15 minutes :

MORT.

COBAYE n° 4. — Poids 480 gr.

7 millig. de strychnine par kg. (3.36 millig.)
+ 5.72 millig. de sonéryl par kg. (2.75 millig.)

Après 15 minutes tétanos ;

après 1 h. 50 sur pattes :

SURVIE.

COBAYE n° 5. — Poids 520 gr.

9 millig. de strychnine par kg. (4.68 millig.)
+ 7.36 millig. de sonéryl par kg. (4.25 millig.)

Après 15 minutes tétanos, qui se prolonge pendant plusieurs heures : le lendemain :

MORT.

2° *Strychnine et gardénal.*

COBAYE n° 6. — Poids 465 gr.

11 millig. de strychnine par kg. (5.137 millig.)

+ 15 millig. de gardénal par kg. (6.945 millig.)

Après 5 minutes : tétanos ;

après 10 minutes :

MORT.

COBAYE n° 7. — Poids 490 gr.

10 millig. de strychnine par kg. (4.90 millig.)

+ 13.5 millig. de gardénal par kg. (6.5 millig.)

Après 15 minutes : sommeil ;

après 30 minutes : tétanos ;

après 1 heure :

MORT.

COBAYE n° 8. — Poids 535 gr.

8 millig. de strychnine par kg. (4.28 millig.)

+ 10.8 millig. de gardénal par kg. (5.7 millig.)

Après 10 minutes : sommeil léger entrecoupé de crises convulsives ;

après 30 minutes : coma entrecoupé de crises ;

après 1 h. 30 sur pattes :

SURVIE.

COBAYE n° 9. — Poids 480 gr.

6 millig. de strychnine par kg. (2.88 millig.)

+ 7.8 millig. de gardénal par kg. (3.52 millig.)

Pendant 1 heure l'animal reste dans un demi-sommeil, la moindre excitation provoque des crises convulsives :

SURVIE.

Nous arrivons donc, en injectant des doses de strychnine d'une part, de sonéryl ou de gardénal d'autre part, correspondant aux doses entrant dans la composition du complexe, à protéger l'animal jusqu'à une dose de 8 millig. de strychnine

nine par kg., ce qui correspond précisément à la dose mortelle du complexe.

**Protection au delà de la dose mortelle
du complexe**

Mais souvenons-nous cependant que d'après M. IDE un lapin peut survivre, grâce au traitement barbiturique, à l'injection de trente-six doses mortelles de strychnine.

A quelle dose les barbituriques protègent-ils au delà de 8 millig. de strychnine, jusqu'à quelle dose cette protection est-elle efficace ? C'est ce que nous avons recherché.

Voici deux tableaux indiquant les résultats obtenus pour la strychnine et le sonéryl :

(Les doses de sonéryl sont exprimées en cg. par kg., celles de strychnine en millig. par kg.)

a) *Protection contre une dose déterminée de strychnine :*

STRYCHNINE	SONÉRYL	RÉSULTATS	STRYCHNINE	SONÉRYL	RÉSULTATS
8 millig.	15.5 cg.	SURVIE	20 millig.	15. » cg.	MORT
10 millig.	13.8 —	SURVIE	21 millig.	10. » —	SURVIE
—	17. » —	MORT	—	11. » —	SURVIE
11 millig.	16. » —	MORT	—	11. » —	SURVIE
—	16. » —	MORT	—	11. » —	MORT
—	16. » —	SURVIE	—	16. » —	MORT
—	17. » —	MORT	22 millig.	10. » —	MORT
12 millig.	14. » —	SURVIE	—	12. » —	MORT
—	15. » —	MORT	—	12. » —	MORT
—	16. » —	MORT	—	16. » —	SURVIE
—	17. » —	MORT	—	17. » —	MORT
13 millig.	11. » —	SURVIE	23 millig.	12. » —	MORT
—	14. » —	MORT	—	14. » —	SURVIE
14 millig.	14. » —	SURVIE	24 millig.	16. » —	MORT
—	14. » —	MORT	—	17. » —	SURVIE
—	16. » —	MORT	25 millig.	13. » —	SURVIE
—	17. » —	MORT	—	16. » —	MORT
15 millig.	10. » —	SURVIE	26 millig.	14. » —	SURVIE

(Suite du tableau au verso)

a) *Protection contre une dose déterminée de strychnine :*
(SUITE)

STRYCHNINE	SONÉRYL	RÉSULTATS	STRYCHNINE	SONÉRYL	RÉSULTATS
15 millig.	11. » cg.	SURVIE	26 millig.	16. » cg.	MORT
—	12. » —	MORT	—	16. » —	MORT
—	14. » —	MORT	—	17. » —	MORT
—	18. » —	MORT	27 millig.	14. » —	MORT
16 millig.	10. » —	SURVIE	—	15. » —	MORT
—	11.5 —	SURVIE	—	15. » —	MORT
—	15. » —	MORT	—	16. » —	MORT
—	17. » —	MORT	28 millig.	14. » —	MORT
17 millig.	10. » —	MORT	—	15. » —	SURVIE
—	11. » —	SURVIE	—	16. » —	MORT
18 millig.	10. » —	SURVIE	29 millig.	15. » —	MORT
—	10. » —	SURVIE	—	16. » —	SURVIE
—	17. » —	MORT	30 millig.	14. » —	MORT
19 millig.	10. » —	MORT	—	16. » —	MORT
—	11. » —	SURVIE	—	16. » —	MORT
20 millig.	10. » —	SURVIE	—	17. » —	MORT
—	11. » —	SURVIE	—	18. » —	MORT
—	11. » —	SURVIE	—	20. » —	MORT

b) *Protection contre une dose déterminée de sonéryl :*

SONÉRYL	STRYCHNINE	RÉSULTATS	SONÉRYL	STRYCHNINE	RÉSULTATS
10. » cg.	15 millig.	SURVIE	11.5 cg.	16 millig.	SURVIE
—	16 —	SURVIE	12. » cg.	15 —	MORT
—	17 —	MORT	—	22 —	MORT
—	18 —	SURVIE	—	22 —	MORT
—	18 —	SURVIE	—	23 —	MORT
—	19 —	MORT	13. » cg.	25 —	SURVIE
—	20 —	MORT	13.8 cg.	10 —	SURVIE
—	21 —	SURVIE	14. » cg.	12 —	SURVIE
—	22 —	MORT	—	13 —	MORT
11. » cg.	13 —	SURVIE	—	14 —	SURVIE
—	15 —	SURVIE	—	14 —	MORT
—	17 —	SURVIE	—	15 —	MORT
—	19 —	SURVIE	—	23 —	SURVIE
—	20 —	SURVIE	—	26 —	SURVIE
—	20 —	SURVIE	—	27 —	MORT
—	21 —	SURVIE	—	28 —	MORT
—	21 —	SURVIE	—	30 —	MORT
—	21 —	MORT	15. » cg.	12 —	MORT

(Suite du tableau au verso)

b) *Protection contre une dose déterminée de sonéryl :*
(SUITE)

SONÉRYL	STRYCHNINE	RÉSULTATS	SONÉRYL	STRYCHNINE	RÉSULTATS
15. » cg.	16 millig.	MORT	16. » cg.	26 millig.	MORT
—	20 —	MORT	—	27 —	MORT
—	27 —	MORT	—	28 —	MORT
—	27 —	MORT	—	29 —	SURVIE
—	28 —	SURVIE	—	30 —	MORT
—	29 —	MORT	—	30 —	MORT
15.5 cg.	8 —	SURVIE	17. » cg.	10 —	MORT
16. » cg.	11 —	MORT	—	11 —	MORT
—	11 —	MORT	—	12 —	MORT
—	11 —	SURVIE	—	14 —	MORT
—	12 —	MORT	—	16 —	MORT
—	14 —	MORT	—	18 —	MORT
—	21 —	MORT	—	22 —	MORT
—	22 —	SURVIE	—	26 —	MORT
—	24 —	MORT	—	30 —	MORT
—	24 —	SURVIE	18. » cg.	15 —	MORT
—	25 —	MORT	—	30 —	MORT
—	26 —	MORT	20. » cg.	30 —	MORT

Comme l'indiquent ces deux tableaux, la dose minima de strychnine contre laquelle toute protection est inefficace est de 30 millig. par kg., soit huit fois et demi environ la dose mortelle. D'autre part, on arrive à protéger contre 29 millig. de strychnine par kg. à l'aide de 16 cg. de sonéryl par kg. C'est une dose hypomortelle qui ordinairement provoque le coma. Notons que pour neutraliser 29 millig. de strychnine *in vitro* il faut utiliser environ 30 millig. de sonéryl, c'est-à-dire une dose environ cinq fois plus petite que la dose injectée. Nous verrons ultérieurement quelles conclusions nous devons en tirer.

Existence du complexe dans les urines des cobayes.

Si nous admettons que le complexe existe dans l'organisme du cobaye soumis à des injections simultanées de strychnine et de barbiturique, nous pouvons penser aussi que ce complexe doit être éliminé. Chez un animal qui absorbe la strychnine on retrouve cette strychnine dans les urines ; chez un animal qui absorbe du barbiturique, c'est encore dans les urines qu'on retrouve le barbiturique.

Par conséquent, nous avons été tout naturellement amenés à rechercher le complexe dans les urines.

PRINCIPES DE LA MÉTHODE

Il s'agit de faire absorber à des cobayes des doses de strychnine et de barbiturique aussi fortes que possible et de recueillir les urines de ces cobayes pendant une période de vingt-quatre heures. Nous disposons à cet effet de cages spéciales qui nous ont été obligeamment prêtées par M. le Professeur SANTENOISE.

Nous savons que le complexe peut être extrait des urines fortement alcalinisées. Donc, il vient d'abord à l'esprit, après avoir recueilli ces urines, de les traiter d'emblée par de l'éther, mais l'expérience nous a prouvé qu'une première extraction à l'éther faite sur les urines acidifiées nous débarrassait d'un grand nombre d'impuretés et facilitait par là l'extraction ultérieure.

MÉTHODE

1° Recueillir de l'urine qui renferme le plus de complexe possible.

Dans ce but, nous utilisons la méthode des vagues. Le cobaye en expérience est soumis à une première injection d'une dose hypomortelle de strychnine et d'une dose correspondante de barbiturique. Après trois heures, il reçoit cette fois une dose nettement mortelle de strychnine, par exemple 6 millig. par kg., accompagnée toujours d'une injection de barbiturique. Après trois heures encore, on refait une nouvelle injection identique. Ainsi, en six heures d'intoxication nous pouvons faire absorber à un cobaye sans risque pour son existence des doses de complexe correspondant à 20 et même 22 millig. de strychnine par kg.

Voici quelques exemples de ce nous appelons les vagues de complexe :

1° Complexe sonéryl.

COBAYE n° 1. — Poids 465 gr.

A 11 h. 30 : patte gauche, 2.79 millig. de strychnine,
soit 6 millig. par kg. ;
patte droite, 4.65 millig. de sonéryl.

A 14 h. 40 : patte gauche, 3.24 millig. de strychnine,
soit 7 millig. par kg. ;
patte droite, 6.25 millig. de sonéryl.

A 16 h. 55 : patte gauche, 3.24 millig. de strychnine,
soit 7 millig. par kg. ;
patte droite, 6.25 millig. de sonéryl.

Donc, en 5 h. 25, le cobaye n° 1 a reçu 20 millig. de strychnine en complexe avec une neutralisation légèrement supérieure à la normale.

COBAYE n° 2. — Poids 410 gr.

A 12 heures : patte gauche, 2.05 millig. de strychnine,
soit 5 millig. par kg. ;
patte droite, 4.12 millig. de sonéryl.

Le cobaye fait un strychnisme léger sans plus.

A 14 heures : patte gauche, 2.87 millig. de strychnine,
soit 7 millig. par kg. ;
patte droite, 5.75 millig. de sonéryl.

Après 5 minutes tétanos généralisé qui dure 10 minutes.

A 15 heures : patte gauche, 4.1 millig. de strychnine,
soit 10 millig. par kg. ;
patte droite, 8.2 millig. de sonéryl.

Après 5 minutes tétanos qui se prolonge pendant plus de 2 heures ;

le lendemain :

SURVIE.

En 3 heures, l'animal a reçu 22 millig. de strychnine en complexe par kg.

2° Complexe gardénal.

COBAYE n° 3. — Poids 695 gr.

A 11 heures : patte gauche, 3.475 millig. de strychnine,
soit 5 millig. par kg. ;

patte droite, 12.5 millig. de gardénal.

Après 10 minutes tétanos qui dure 10 minutes.

A 14 h. 30 : patte gauche, 4.08 millig. de strychnine,
soit 6 millig. par kg. ;

soit 6 millig. par kg. ;

Après 5 minutes : tétanos qui dure 1 heure.

A 17 h. 30 : patte gauche, 6.95 millig. de strychnine,
soit 10 millig. par kg. ;

patte droite, 20 millig. de gardénal.

Tétanos presque immédiat qui se prolonge pendant plusieurs heures ;

le lendemain :

SURVIE.

Donc, en 6 h. 30, le cobaye n° 3 a reçu 21 millig. de strychnine en complexe par kg.

COBAYE n° 4. — Poids 660 gr.

A 11 heures : patte gauche, 3.30 millig. de strychnine,
soit 5 millig. par kg. ;

patte droite, 12 millig. de gardénal.

A 14 h. 30 : patte gauche, 3.36 millig. de strychnine,
soit 6 millig. par kg. ;

patte droite, 20 millig. de gardénal.

A 17 h. 30 : patte gauche, 7.26 millig. de strychnine,
soit 11 millig. par kg. ;

patte droite, 30 millig. de gardénal.

En 6 h. 30, cet animal a reçu 22 millig. de strychnine en complexe par kg.

2° *Extraire le complexe de l'urine.*

1^{er} temps. — Les urines sont acidifiées au moyen de l'acide chlorydrique pur ajouté goutte à goutte et sous le contrôle du papier de tournesol jusqu'à virage franc de celui-ci au rouge.

2^e temps. — Les urines sont versées dans une boule à décantation avec la moitié environ de leur volume d'éther. Après une agitation énergique qui doit durer au moins 5 minutes, il se produit souvent une séparation du liquide en trois couches : une couche inférieure constituée par de l'urine, une couche supérieure constituée par de l'éther, et une troisième couche intermédiaire qui est une émulsion sirupeuse d'éther dans l'urine.

Mais, une seule extraction ne suffit pas, il faut renouveler l'opération encore deux fois. Dans ce but, nous devons récupérer toute l'urine ; il faut donc dissocier l'émulsion dont nous venons de parler. Dans ce but, nous avons eu recours à deux procédés. Dans le premier nous chauffions simplement le liquide sirupeux qui se séparait rapidement en deux couches : une couche d'urine et une couche d'éther. Dans le deuxième, nous soumettions ce liquide à une centrifugation énergique qui séparait très nettement éther et urine et isolait d'autre part une couche cireuse que nous récupérions par la suite. Sur l'ensemble urine et substance cireuse, nous pratiquons les extractions suivantes.

3^e temps. — Les urines sont alors alcalinisées très nettement par l'ammoniaque pure versée goutte à goutte jusqu'à virage franc au bleu du papier de tournesol.

4^e temps. — De la même façon que précédemment, on traite à trois reprises les urines par la moitié environ de leur volume d'éther.

A la fin de l'opération, nous disposons donc de deux lots d'éther ; l'un renferme les produits d'extraction en milieu acide (nous l'appellerons pour plus de facilité éther acide) ; l'autre renferme les produits d'extraction en milieu alcalin (éther alcalin). Comme le gardénal ou le sonéryl est insoluble en milieu acide, mais soluble dans l'éther, c'est dans l'éther acide qu'il doit se trouver si toutefois il existait dans les urines. De même, strychnine et complexe étant insolubles en milieu alcalin, mais également légèrement solubles dans l'éther, doivent se trouver dans l'éther alcalin.

5^e temps. — L'éther alcalin est évaporé au bain-marie dans une capsule très propre. Le résidu d'évaporation est repris par du chloroforme.

RÉSULTATS

1^{er} *essai*. — On place une goutte de la solution chloroformique ainsi obtenue sur une lame porte-objet, on attend son évaporation et on examine ensuite au microscope.

Mais tous les essais que nous avons effectués de cette façon ne nous ont pas permis de déceler des cristaux de complexe ; nous avons vu, certes, des éléments cristallins, mais aucun n'était suffisamment caractéristique pour nous permettre d'affirmer qu'il s'agissait là de complexe.

2^e *essai*. — Pour éliminer de nombreuses impuretés qui se trouvent encore dans la solution chloroformique, nous évaporons cette solution au bain-marie et nous traitons le résidu par de l'eau acidulée à chaud. Cette nouvelle solution filtrée est d'abord examinée au microscope après sim-

ple évaporation et ensuite après précipitation du complexe qu'elle pouvait renfermer à l'aide d'une goutte d'ammoniaque. Là encore, nous nous sommes heurtés aux mêmes difficultés : impossibilité absolue d'obtenir des cristaux suffisamment caractéristiques.

Nous avons essayé une autre méthode :

3^e *essai*. — Supposons que le complexe se trouve dans l'éther alcalin. Il s'agit de le mettre en solution dans de l'eau acidulée, de le décomposer par hydrolyse en ses deux constituants, de soumettre la solution ainsi obtenue à une extraction par l'éther en milieu alcalin, puis par l'éther en milieu acide. Nous disposerions donc finalement de deux lots d'éther qui devraient renfermer l'un le barbiturique, l'autre la strychnine.

MÉTHODE. — L'éther alcalin est évaporé, le résidu obtenu est traité par l'eau acidulée à chaud ; nous avons donc une solution qui doit contenir le complexe si toutefois il existait dans l'éther alcalin et peut-être aussi de la strychnine libre.

Comme nous l'avons indiqué plus haut, nous traitons cette solution par le 1/10^e environ *de son volume* d'acide sulfurique au 1/20^e pendant dix minutes à la température du bain-marie.

Cette solution est acide, nous la traitons par de l'éther qui doit nous permettre de récupérer le barbiturique qu'elle peut renfermer. Dans ce but, nous procédons comme plus haut, traitant à trois reprises la solution par la moitié environ de son volume d'éther.

Ensuite, nous alcalinisons fortement à l'aide de l'ammoniaque pure et nous procédons à une nouvelle extraction par l'éther.

Mise en évidence de la strychnine. — Nous faisons évaporer l'éther alcalin et sur le résidu nous pratiquons la réaction utilisée en toxicologie à l'aide du sulfo-vanadate d'ammonium. Nous disposons d'une solution au 1/200^e de vanadate d'ammonium dans l'acide sulfurique à 66° B. Le résidu d'évaporation est gratté soigneusement avec la pointe d'un canif, et nous mettons en contact le peu de poudre ainsi recueillie et une goutte de sulfo-vanadate d'ammonium. Il se produit aussitôt une coloration violette qui, par addition d'eau, devient rose. C'est la réaction caractéristique de la strychnine ; donc il y avait de la strychnine dans l'éther alcalin.

Mais n'oublions pas qu'en même temps que le complexe nous avons pu extraire par l'éther alcalin de la strychnine à l'état libre et finalement la réaction positive que nous venons d'observer prouve simplement que notre extraction a été bien faite.

Mise en évidence du barbiturique. — Dans ce but nous évaporons l'éther acide. Nous redissolvons ensuite le résidu dans de l'eau acidulée. Nous plaçons sur une lame porte-objet une goutte de cette solution dans laquelle nous faisons arriver une goutte d'ammoniaque et nous attendons l'évaporation. Sur ce résidu, nous pratiquons un examen microscopique qui nous a montré dans chaque cas la présence de cristaux caractéristiques de barbiturique (gardénal ou sonéryl). La présence de barbiturique dans l'éther alcalin résultant de notre première extraction ne peut s'expliquer que d'une façon : il y existait combiné à la strychnine sous forme de complexe, puisque, libre, il est soluble en milieu alcalin, et, par conséquent, ne peut être extrait par l'éther alcalin.

Nous pouvons donc affirmer de la façon la plus catégorique qu'un animal soumis à des injections de strychnine et de barbiturique élimine du complexe dans ses urines et c'est là la preuve formelle et définitive de la formation de ce complexe dans l'organisme.

Nous avons voulu vérifier les affirmations de MM. FLANDIN, BERNARD et JOLY, qui déclarent qu'un animal soumis à ces injections de strychnine et de barbiturique n'élimine pas de barbiturique dans ses urines. Nous avons donc évaporé l'éther acide résultant de notre première extraction et dans le résidu repris par l'eau acidulée nous avons recherché après évaporation des cristaux de barbiturique. Aucun de ces examens n'a été positif.

CHAPITRE V.

MÉCANISME DE L'ACTION DE LA STRYCHNINE

Essayons maintenant, en présence de toutes ces constatations, de nous faire une opinion, de choisir entre les diverses théories qui nous ont été proposées pour expliquer l'action de la strychnine dans les intoxications barbituriques, théories que nous avons exposées dans notre rappel historique.

Nous avons vu, dans les chapitres précédents, comment la strychnine et les barbituriques se combinent *in vitro* comme *in vivo* pour former des complexes hypotoxiques. Cette donnée nous oriente d'emblée vers la théorie de l'antidotisme défendue en particulier par M. IDE de Louvain et BEAUMONT de Bordeaux. Cependant, M. IDE admet une neutralisation telle qu'une dose mortelle de strychnine annihile complètement une dose mortelle de barbiturique, et, par là, nous nous écartons de ses conceptions : nous savons, en effet, qu'il suffit, pour faire survivre un animal ayant reçu deux doses mortelles et demi de strychnine, de lui injecter la dose de barbiturique juste nécessaire à la neutralisation de cette même dose de strychnine *in vitro* et nous savons également que cette dose de barbiturique est si faible qu'elle n'a aucun effet physiologique apparent.

Nous ne saurions trop insister sur ce dernier point qui montre bien que le barbiturique n'agit pas par des propriétés physiologiques opposées à celles de la strychnine. Quant à l'antidotisme de BEAUMONT, il ne repose en somme que sur un début d'expérimentation et finalement nous constatons que l'antidotisme tel que nous le concevons se rapproche beaucoup plus de celui que ZUNZ définit dans sa *Pharmacologie générale*.

Mais il est un autre fait qui ne doit pas nous échapper. Nous n'avons envisagé jusqu'ici, dans cette tentative d'interprétation, que des doses de strychnine inférieures à 8 millig. par kg. et nous sommes bien loin des trente-six doses mortelles dont nous parle M. IDE. Si nous n'avons cependant pas obtenu de guérisons pour des intoxications aussi importantes que celles-ci, du moins nous avons pu faire survivre un cobaye qui avait reçu 29 millig. de strychnine par kg., soit environ huit doses mortelles. Que se passe-t-il donc dans cette marge importante de 8 à 29 millig. ? Nous l'avons vu : nous sommes obligés d'utiliser alors des doses de barbituriques beaucoup plus importantes, cinq fois plus fortes environ que la dose nécessaire au dessous de 8 millig., cinq fois plus fortes que la dose nécessaire et suffisante pour précipiter *in vitro* la strychnine utilisée. C'est ainsi que pour faire survivre un cobaye qui a reçu 29 millig. de strychnine, nous devons utiliser 16 cg. de barbiturique, dose qui, administrée isolément, provoque un coma profond mais non mortel, qui a donc, cette fois, une action physiologique très nette. Certes, une partie du barbiturique forme, avec la strychnine, du complexe ; mais cette quantité de complexe, introduite seule dans l'organisme, amènerait infailliblement la mort, et il faut bien admettre qu'à ce moment complexe et excès de barbiturique entrent en conflit.

Comment arrivent-ils à s'annihiler, par quel mécanisme ?

En un mot, s'agit-il encore d'antidotisme, au delà du seuil de 8 millig. par kg. ? Insistons bien sur ce fait qu'à ce moment nous avons en présence du barbiturique d'une part, et, non plus la strychnine, mais le complexe d'autre part ; celui-ci a d'ailleurs, mais à un degré moindre, les mêmes propriétés convulsivantes que la strychnine. Le barbiturique, en se fixant sur les centres nerveux, empêche-t-il le complexe de s'y fixer à son tour ; en un mot, est-ce un phénomène de phylaxie ? Si nous nous rappelons nos connaissances de pharmacodynamie, nous voyons que les barbituriques agissent électivement sur les centres mésocéphaliques et bulbaires, alors que la strychnine et par conséquent le complexe agit non moins électivement sur la moelle. Dès lors, comment concevoir que la fixation de barbiturique sur les centres du mésocéphale empêche la fixation du complexe sur la moelle ? D'autre part, certains auteurs ont noté, en expérience comme en clinique, une superposition des symptômes des deux intoxications chez le sujet qui a reçu strychnine et barbiturique. Nous avons, nous-mêmes, vu souvent des cobayes soumis à une intoxication grave et au traitement, plongés dans un coma d'où ils sortaient de temps à autre agités par des convulsions généralisées et très violentes. Ces constatations nous permettent également de vérifier l'action des deux toxiques sur des centres différents ; elles nous permettent, comme les premiers arguments, d'éliminer formellement la phylaxie.

Mais est-ce là une raison suffisante pour admettre la troisième théorie qui nous est proposée : l'antagonisme ? Et si nous avons rejeté la phylaxie parce que les deux poisons agissent sur des centres différents, admettrons-nous un antagonisme défini par l'action contraire de deux toxiques sur les mêmes centres nerveux ? Non assurément. Tout au

plus pourrions-nous accepter cette définition pour le centre respiratoire, car il est démontré par l'expérience, et c'est un fait sur lequel BEAUMONT a insisté, que si les barbituriques ont une action dépressive sur ce centre, par contre la strychnine l'excite. Mais remarquons qu'un animal soumis à des injections successives de barbiturique et de strychnine présente d'abord des convulsions généralisées très violentes, puis peu à peu dans l'intervalle de ces crises il semble s'endormir, le sommeil devient de plus en plus profond, se transforme en coma, les crises s'espacent et diminuent d'intensité. Il semble donc que les barbituriques, par leur action sédatrice sur des centres nerveux supérieurs, arrivent à atténuer l'action excitante de la strychnine sur des centres nerveux inférieurs par rapport aux premiers. Et c'est ainsi que nous nous rapprochons de l'antagonisme selon MASSONNET, antagonisme qu'il avait prouvé, rappelons-le, en montrant l'analogie des effets physiologiques, d'une part des barbituriques et d'autre part du chloral que ZUNZ donne comme antagoniste de la strychnine.

Si nous voulons nous résumer, nous dirons : jusqu'à formation dans l'organisme d'une dose mortelle de complexe le mécanisme qui entre en jeu est celui de l'antidotisme strychnine-barbiturique et au delà de cette dose mortelle c'est l'antagonisme complexe-barbiturique qui intervient.

Mais cette affirmation est sans doute un peu schématique : il faut bien reconnaître que dans l'organisme tout ne doit pas se passer aussi simplement. Les barbituriques n'agissent pas d'une façon massive, brutale et rapide : ils diffusent lentement, beaucoup plus lentement que la strychnine, se fixent dans les organes comme le foie, sont retenus dans le sang, et ils ne sont libérés de ces réservoirs que par vagues successives qui viennent à intervalles plus ou moins longs au contact des centres nerveux. D'autre part, la

strychnine agit rapidement, en masse. Enfin, au fur et à mesure de sa formation, le complexe est éliminé par les urines, et cette élimination semble jouer son rôle, car nous avons noté une survie beaucoup plus facile, plus fréquente pour les animaux qui, soumis à un régime riche en eau, avaient de ce fait une meilleure diurèse. Cette élimination combinée aux décharges successives des barbituriques, l'intrication à tout instant de ces deux phénomènes vient compliquer singulièrement le schéma que nous avons construit.

Néanmoins, notre interprétation, pour n'avoir que la valeur d'un schéma, n'en repose pas moins sur des bases solides, bien établies. Si la réalité est un peu plus complexe, déborde un peu le cadre que nous décrivons, elle ne s'en écarte assurément pas beaucoup et nous pouvons affirmer l'intervention successive de l'antidotisme et de l'antagonisme avec autant de certitude que nous affirmons l'intervention de tel ou tel mécanisme dans un phénomène biologique.

CONCLUSIONS

De notre travail, il ressort donc que :

1° La strychnine et les dérivés barbituriques, en particulier le gardénal et le sonéryl, donnent naissance, dès qu'ils entrent en contact, *in vitro*, à des corps nouveaux, à des complexes doués de propriétés physiques et chimiques nouvelles et qui ont en outre une action convulsivante et excitante analogue mais inférieure à celle de la strychnine.

2° Non seulement ces corps nouveaux peuvent se former *in vitro* dans les milieux organiques comme l'urine et le sérum, mais ils se forment en réalité chez l'animal soumis à des injections de strychnine et de barbituriques ; cet animal les élimine par les urines.

3° Les complexes sont hypotoxiques, ils tuent à une dose correspondant à deux fois et demi la dose mortelle de strychnine. On peut protéger un animal contre une dose inférieure à cette limite en lui injectant la quantité de barbiturique nécessaire et suffisante pour précipiter toute la strychnine sous forme de complexe. Au delà de ce seuil il faut utiliser des quantités de barbituriques notablement plus grandes et douées cette fois d'une action physiologique nette.

4° Nous pouvons interpréter, à l'aide de ces données, l'action de la strychnine dans les intoxications barbituri-

ques et admettre l'intervention d'abord de l'antidotisme strychnine-barbiturique, jusqu'au seuil correspondant à la formation d'une dose mortelle de complexe puis de l'antagonisme complexe-barbiturique au delà.

Ainsi de ces faits nouveaux nous tirons une interprétation qui se distingue de toutes celles qui furent données jusqu'ici et qui, d'autre part, est établie sur des faits précis, incontestables et significatifs.

Vu :

Nancy, le 30 Novembre 1936

Le Président de thèse :

D^r V. DE LAVERGNE

Vu et approuvé :

Nancy, le 30 Novembre 1936

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

D^r L. SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer :

Nancy, le 1^{er} Décembre 1936

Le Recteur de l'Académie,

Président du Conseil de l'Université,

D^r L. BRUNTZ

BIBLIOGRAPHIE

- BARLOW. — *Journal of American Médical Association* (Juin 1932, p. 1890).
- BEAUMONT. — *La strychnine dans le barbiturisme aigu* (Thèse de Bordeaux, 1934).
- CARRIÈRE HURIC WILLOQUET. — *Barbiturisme aigu* (Lille, 1934).
- DAWSON et TAFFT. — *Proc. Soc. Exp. Biolog. et Méd.* (Juin 1931, p. 917).
- FLANDIN BERNARD JOLY. — *Intoxication par les somnifères* (p. 92, Doin 1934).
- HAGGARD et GREENBERG. — *Journal of American Médical Association* (2 avril 1932, p. 1133).
- HARWIR et ANTONELLI. — *Société Médicale des Hôpitaux de Paris* (novembre 1934).
- IDE. — *Gazette Médicale de France* (1933, p. 1198).
- DE LAVERGNE et KISSEL. — *Existence d'un complexe strychno-barbiturique* (Académie de Médecine, 5 novembre 1935).
- DE LAVERGNE et KISSEL Mlle WEILLER CHAHIDI. — *Sté de Brologne de Nancy* (17 février 1936).
- DE LAVERGNE et KISSEL. — *Presse Médicale* (11 mars 1936).
- MASSIÈRE et BEAUMONT. — *Physiologie, thérapeutique des intoxications barbituriques* (Presse Médicale, 2 janvier 1935).
- MASSONNET. — *L'antagonisme barbiturique-strychnine* (Th. Paris, 1934).
- PAGET, DAVID, DESODT. — *Identification et élimination des composés barbituriques* (Journal des Sciences médicales de Lille, 1932, n° 50 ; 1933, n° 3).
- SWANSON. — *J. Labo. a. Clin. Médic.* (janvier 1932).
-

